

©Borgis

*Tomasz Szczepański¹, Lidia Kajdas¹, Łukasz Sędek¹, Jacek Karpe², Walentyna Balwierz³, Magdalena Ćwiklińska³, Katarzyna Drabko⁴, Jerzy R. Kowalczyk⁴, Benigna Konatkowska⁵, Jacek Wachowiak⁵, Jan Styczyński⁶, Mariusz Wysocki⁶, Ninela Irga⁷, Anna Balcerska⁷, Katarzyna Pawelec⁸, Michał Matysiak⁸, Elżbieta Latos-Grażyńska⁹, Alicja Chybicka⁹, Katarzyna Muszyńska-Roslan¹⁰, Maryna Krawczuk-Rybak¹⁰, Grażyna Sobol-Milejska¹¹, Agnieszka Mizia-Malarz¹¹

Charakterystyka kliniczna, immunofenotypowa i genetyczna ostrej białaczki limfoblastycznej niemowląt

Clinical, immunophenotypic and genetic characteristics of infant acute lymphoblastic leukemia

¹Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii Dziecięcej, Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Tomasz Szczepański

²Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Hanna Misiólek

³Klinika Onkologii i Hematologii Dziecięcej, Polsko-Amerykański Instytut Pediatrii, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Walentyna Balwierz

⁴Klinika Hematologii i Onkologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny, Lublin
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Jerzy R. Kowalczyk

⁵Klinika Onkologii, Hematologii i Transplantologii Pediatricznej, Uniwersytet Medyczny, Poznań
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Jacek Wachowiak

⁶Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii, Collegium Medicum, Uniwersytet Mikołaja Kopernika, Bydgoszcz
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Mariusz Wysocki

⁷Klinika Pediatrii, Hematologii, Onkologii i Endokrynologii, Akademia Medyczna, Gdańsk
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Elżbieta Adamkiewicz-Drożyńska

⁸Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Michał Matysiak

⁹Klinika Transplantacji Szpiku, Hematologii i Onkologii Dzieci, Uniwersytet Medyczny, Wrocław
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Alicja Chybicka

¹⁰Klinika Onkologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny, Białystok
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Maryna Krawczuk-Rybak

¹¹Oddział Onkologii, Hematologii i Chemioterapii, Klinika Pediatrii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice
Kierownik Oddziału: dr med. Grażyna Sobol-Milejska

Streszczenie

Wstęp. Ostra białaczka limfoblastyczna (ALL) rozpoznana w pierwszym roku życia jest rzadką chorobą, stanowiącą 2-5% ALL u dzieci. Dotychczas opublikowane dane na temat niemowlęcej ALL w Polsce opierają się na niewielkich grupach pacjentów lub dotyczą opisu pojedynczych przypadków. Brakuje również wielu informacji, zwłaszcza danych genetycznych i immunofenotypowych.

Cel pracy. Celem pracy była charakterystyka kliniczna, immunofenotypowa i genetyczna niemowlęcej ALL w Polsce.

Materiał i metody. Grupę badaną stanowiło 36 niemowląt z ALL leczonych w ośrodkach hematologicznych Polskiej Pediatricznej Grupy ds. Leczenia Białaczek i Chłoniaków (PPGLBC) według protokołów INTERFANT. W skład grupy kontrolnej weszło 53 dzieci z ALL leczonych w tym samym okresie w Katedrze i Klinice Pediatrii, Hematologii i Onkologii SUM według międzynarodowego Programu ALL-IC BFM 2002.

Wnioski. Niemowlęca ALL charakteryzuje się znacznie większym zaawansowaniem choroby przy rozpoznaniu w porównaniu do ALL u starszych dzieci. Znamiennej wyższa jest wstępna leukocytoza, częściej stwierdza się hepatosplenomegalie

i wstępne zajęcie ośrodkowego układu nerwowego. W niemowlęcej ALL bardzo często występują aberracje genu *MLL*, co odzwierciedla immunofenotyp pro-B-ALL. ALL u niemowląt charakteryzuje się w porównaniu do ALL u starszych dzieci znacznie większą opornością na stosowane leczenie (częstsza sterydooporność, większy odsetek wznów).

Wyniki. Osiągnięte wyniki leczenia ALL u niemowląt w Polsce są w pełni porównywalne do innych krajów Europy i świata.

Słowa kluczowe: ostra białaczka limfoblastyczna, niemowlęta, gen *MLL*

Summary

Introduction. Acute lymphoblastic leukemia (ALL) diagnosed in the first year of life is a rare disease, comprising 2-5% of all childhood ALL cases. The data on infant ALL in Poland published until now are based on small patient groups or concern case reports. Important information, particularly concerning genetic and immunophenotypic data is still not available.

Aim. The study aimed at comprehensive clinical, immunophenotypic and genetic characteristic of infant ALL in Poland.

Material and methods. The study group consisted of 36 infants treated for ALL at the hemato-oncologic centers of Polish Pediatric Leukemia and Lymphoma Study Group according to INTERFANT protocols. The control group comprised 53 childhood ALL patients treated in the same time period at the Department of Pediatric Hematology and Oncology of the Medical University of Silesia in Zabrze according to the ALL-IC BFM 2002 treatment protocol.

Results. Infant ALL is characterized by more severe presentation as compared to ALL in older children. This is reflected by significantly higher initial leukocytosis, more frequent hepatosplenomegaly and central nervous system involvement. *MLL* gene aberrations are hallmark of infant ALL and are associated with pro-B-ALL immunophenotype. Infant ALL is characterized by significantly worse response to treatment (more frequent steroid-resistance, higher relapse rate) as compared to ALL in older children.

Conclusions. Clinical, immunophenotypic and genetic characteristics as well as treatment course and therapy results of infant ALL in Poland are fully comparable to other European and world countries.

Key words: acute lymphoblastic leukemia, infants, *MLL* gene

WSTĘP

Ostre białaczki są najczęstszymi nowotworami wieku dziecięcego, stanowiąc 30% wszystkich nowotworów u pacjentów do 18 roku życia. Ostra białaczka limfoblastyczna (ang. *Acute Lymphoblastic Leukemia* – ALL) stanowi 80-85%. ALL charakteryzuje się złośliwym, klonalnym rozrostem limfoblastów, tj. komórek prekursorowych limfocytów. W Polsce rozpoznaje się około 200 przypadków ALL rocznie, a wskaźnik zachorowalności wynosi 35,4 na 1 milion dzieci rocznie (1).

ALL rozpoznana w pierwszym roku życia jest rzadką chorobą i stanowi poniżej 5% wszystkich nowych zachorowań na ALL u dzieci. Ponad 95% ALL u niemowląt wywodzi się z komórek prekursorowych limfocytów B (BCP-ALL). Niemowlęca BCP-ALL charakteryzuje się w większości przypadków brakiem ekspresji antygenu CD10 na komórkach blastycznych (pro-B-ALL) w odróżnieniu od BCP-ALL u dzieci starszych, która jest typowo CD10+ (common ALL i pre-B-ALL). W niemowlęcej BCP-ALL często stwierdza się koekspresję antygenów mieloidalnych CD13, CD15, CD33 i/lub CD65 (2-4).

W 70-80% przypadków niemowlęcej ALL opisywano rearanżacje genu *MLL* znajdującego się na chromosomie 11q23. Gen *MLL* został wykryty w 1991 roku, a pierwszą rearanżację tego genu opisano u pacjenta z ALL. Uważa się, że rearanżacje genu *MLL* mogą powstać już w okresie prenatalnym i być wystarczającym czynnikiem do wywołania białaczki. Patomechanizm indukcji translokacji z udziałem genu *MLL* w czasie ciąży pozostaje niewyjaśniony. Ponieważ do rearanżacji genu *MLL* dochodzi we wtórnych białaczkach po

zastosowaniu w terapii leków będących inhibitorami enzymu topoizomerazy II (między innymi etopozyd, antracykliny), sugeruje się, iż spożycie inhibitorów topoizomerazy II w czasie ciąży może indukować translokację 11q23 i być przyczyną rozwoju niemowlęcej ALL (5). Do inhibitorów topoizomerazy II oprócz wyżej wymienionych cytostatyków należą również m.in. antybiotyki z grupy chinolonów, flawonoidy zawarte w owocach, warzywach, winie, alkoholu czy herbacie.

ALL u niemowląt charakteryzuje się znacznym zaawansowaniem choroby w chwili rozpoznania, jest białaczką wysokiego ryzyka, charakteryzuje się bardzo agresywnym przebiegiem, złą odpowiedzią na zastosowane leczenie, co ściśle koreluje z gorszymi wynikami leczenia (EFS rzędu 28 do 54%) (6). Wśród czynników związanych z gorszym rokowaniem w niemowlęcej ALL wskazywano wiek poniżej 3 i 6 miesięcy, wysoką leukocytozę przy rozpoznaniu, brak ekspresji antygenu CD10, koekspresję antygenów mieloidalnych, obecność rearanżacji genu *MLL*, zajęcie OUN i sterydooporność. Zwłaszcza pacjenci, u których stwierdzono złą *in vivo* odpowiedź na prednizon w badaniach grupy niemieckiej BFM, osiągalni EFS rzędu 15%, w porównaniu z 53% u pacjentów wykazujących dobrą odpowiedź na prednizon (7).

Dotychczas opublikowane prace na temat niemowlęcej ostrej białaczki limfoblastycznej w Polsce opierały się na niewielkich grupach pacjentów lub dotyczyły opisu pojedynczych przypadków (8). Brakuje również wielu informacji, zwłaszcza danych genetycznych i immunofenotypowych. W związku z powyższym celowe wydaje się usystematyzowanie informacji na temat

ostrej białaczki limfoblastycznej u niemowląt, zwłaszcza że od końca 1999 roku postępowanie diagnostyczne i lecznicze w niemowlęcej ostrej białaczce limfoblastycznej w Polsce odbywa się w sposób jednolity według międzynarodowych standardów wyznaczonych przez Międzynarodową Grupę Badawczą INTERFANT.

CEL PRACY

Celem pracy była szczegółowa charakterystyka kliniczna, immunofenotypowa i genetyczna ostrej białaczki limfoblastycznej u polskich niemowląt. Dokonano ponadto oceny częstości występowania aberracji chromosomu 11 dotyczących genu *MLL* w ostrej białaczce limfoblastycznej u polskich niemowląt i charakterystyki genów partnerskich. Uzyskane dane porównano z danymi dotyczącymi niemowlęcej ostrej białaczki limfoblastycznej uzyskanymi w innych krajach, zwłaszcza z danymi Międzynarodowej Grupy Badawczej INTERFANT. Ponadto dane dotyczące ostrej białaczki limfoblastycznej u polskich niemowląt porównano z danymi uzyskanymi w grupie dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną powyżej 1 roku życia leczonych w Katedrze i Klinice Pediatrii, Hematologii i Onkologii Dziecięcej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Zabrzu zgodnie z wytycznymi grupy BFM.

MATERIAŁ I METODY

Badaniami objęto wszystkie niemowlęta do 12 miesiąca życia z rozpoznaną ALL, leczone w ośrodkach PPGLBC w okresie od grudnia 1999 do grudnia 2007 roku. W ramach protokołu INTERFANT rozpoznano i leczono w Polsce 36 niemowląt, 24 niemowlęta były leczone według protokołu INTERFANT'99, pozostałe 12 niemowląt według protokołu INTERFANT'06 (6).

Grupę kontrolną stanowili pacjenci z ALL rozpoznaną powyżej 1 roku życia, leczeni od listopada 2002 do grudnia 2007 roku w Katedrze i Klinice Pediatrii, Hematologii i Onkologii Dziecięcej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Zabrzu według międzynarodowego Programu ALL-IC BFM 2002. Łącznie badaniami objęto 53 dzieci w wieku od 1 do 18 roku życia.

Średni wiek przy rozpoznaniu niemowlęcej ALL wynosił 5 miesięcy (przedział wiekowy 0-12 miesięcy), natomiast w grupie dzieci starszych 7,6 lat (od 1 do 18 roku życia). U 10 niemowląt rozpoznano ALL poniżej 3 miesiąca życia, w tym 3 białaczki wrodzone, u 8 niemowląt pomiędzy 3 a 6 miesiącem życia, u 8 niemowląt pomiędzy 6 a 9 miesiącem życia i 10 niemowląt pomiędzy 9 a 12 miesiącem życia.

Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego (zgody NN-6501-126/05 z 21-09-2005 i NN-6501-14/06 z 25-01-2006). Ponadto uzyskano zgodę wszystkich ośrodków PPGLBC biorących udział w Programie INTERFANT na wykorzystanie danych.

Za kryterium rozpoznania ALL przyjęto obecność co najmniej 25% limfoblastów w szpiku kostnym. U niektórych niemowląt z hiperleukocytozą rozpoznania ALL dokonano na podstawie analizy blastów krwi obwo-

dowej. Wstępne rozpoznanie oparte było na badaniu morfologicznym i cytochemicznym limfoblastów według klasyfikacji FAB i badaniu immunofenotypowym zgodnie z kryteriami EGIL. Do oceny immunofenotypu ALL zastosowano metodę wieloparametrowej cytometrii przepływowej.

W obu grupach analizowano następujące parametry: wiek, płeć, objawy kliniczne przy rozpoznaniu choroby, wyniki badań cytomorfologicznych i immunofenotypowych blastów, wyniki morfologii krwi i wzór odsetkowy krwi obwodowej. Przeanalizowano również informacje dotyczące leczenia oraz wystąpienia niekorzystnych zdarzeń w postaci wznowy ALL bądź zgonu dziecka.

Badanie rearanżacji genu *MLL* u pacjentów z ALL przeprowadzono za pomocą techniki fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* z rozszczepieniem sygnału w Pracowni Cytogenetyki, Kliniki Hematologii i Onkologii Dziecięcej AM w Lublinie pod kierownictwem prof. dr. hab. Jerzego R. Kowalczyka.

Analiza genów partnerskich w rearanżacjach genu *MLL*, jak i analiza molekularna punktów złamań chromosomów na poziomie DNA została przeprowadzona za pomocą długodystansowej odwróconej reakcji łańcuchowej polimerazy w Laboratorium Centrum Diagnostycznego Ostrej Białaczki Uniwersytetu J.W. Goethego we Frankfurcie pod kierownictwem prof. dr. Rolf Marschalka.

ANALIZA STATYSTYCZNA

Wyniki badań opracowano za pomocą programu STATISTICA 8.0 PL (Statsoft Inc. 2007). Po zbadaaniu rozkładu testem Kołmogorowa-Smirnowa w analizie porównawczej zastosowano dla danych o rozkładzie normalnym test t-Studenta, a w przypadku gdy rozkład prób różnił się od rozkładu normalnego, wykorzystano test U Manna-Whitneya. Dla porównania występowania określonych cech w badanych podgrupach zastosowano tabele 2 x 2 i test χ^2 oraz dokładny test Fishera. W analizie przeżycia zastosowano metodę Kaplana-Meyera oraz analizę porównawczą Coxa. W analizie czynników oraz wartości współczynników ryzyka zastosowano metodę proporcjonalnego hazardu Coxa. Wyniki przedstawiono w postaci liczebności bezwzględnej, odsetka, średniej i odchylenia standardowego. Jako istotny statystycznie przyjęto poziom istotności $p < 0,05$.

WYNIKI

W grupie niemowląt z ALL obserwowano równomierne rozkład płci (18 chłopców i 18 dziewczynek), natomiast w grupie dzieci z ALL rozpoznaną powyżej 1 roku życia stwierdzono przewagę płci męskiej (35 chłopców i 18 dziewczynek).

Grupy pacjentów z niemowlęcą ALL i u dzieci starszych różniły się statystycznie średnią liczbą leukocytów w momencie rozpoznania (tab. 1). Średnia wstępna leukocytoza w niemowlęcej ALL wynosiła $175 \times 10^9/l$ (wartości w przedziale od $2,1 \times 10^9/l$ do $539,1 \times 10^9/l$) i była statystycznie wyższa w porównaniu do średniej

liczby leukocytów u dzieci z ALL rozpoznaną powyżej 1 roku życia – $37,7 \times 10^9/l$ (wartości w przedziale od $0,4 \times 10^9/l$ do $335 \times 10^9/l$; $p < 0,01$).

Podobnie odsetek pacjentów z leukocytozą przy rozpoznaniu powyżej $50 \times 10^9/l$ był znacząco wyższy w niemowlęcej ALL. U 23 niemowląt z ALL (64%) liczba leukocytów przekraczała $50 \times 10^9/l$, w porównaniu do 7 (13%) pacjentów z ALL powyżej 1 roku życia ($p < 0,001$). Również średnia liczba leukocytów powyżej $100 \times 10^9/l$ znacząco częściej występowała w niemowlęcej ALL (53% w porównaniu do 7,5% u dzieci starszych; $p < 0,01$).

Tabela 1. Wybrane parametry laboratoryjne przy rozpoznaniu białaczki w grupie niemowląt i dzieci powyżej 1 roku życia z ALL.

Parametr	Niemowlęca ALL (n = 36)	ALL powyżej 1 roku życia (n = 53)
Blasty we krwi obwodowej: < 10% > 50%	3 (8,3%)** 28 (78%)**	15 (28,3%) 29 (55%)
Hemoglobina we krwi obwodowej: < 10 g%	21 (58,3%)	31 (58,5%)
Leukocytoza we krwi obwodowej: > $50 \times 10^9/l$ > $100 \times 10^9/l$ > $300 \times 10^9/l$	23 (64%)** 19 (53%)** 5 (13,8%)**	7 (13%) 4 (7,5%) 1 (1,88%)

**Parametry znacząco różnią się pomiędzy niemowlęcą ALL a ALL u dzieci powyżej 1 roku życia.

Średni odsetek blastów we krwi obwodowej przy rozpoznaniu ALL u niemowląt wynosił 73% i był znacząco wyższy w porównaniu do odsetka blastów w grupie dzieci z ALL powyżej 1 roku życia (43%; $p < 0,01$). Odsetek blastów we krwi obwodowej przekraczający 50% stwierdzono u 28 niemowląt z ALL (78%) i 29 dzieci z ALL powyżej 1 roku życia (55%). U 15 dzieci z ALL (28,3%) i 3 niemowląt (8,3%) odsetek komórek blastycznych we krwi obwodowej wynosił poniżej 10% ($p < 0,05$).

Średnie stężenie hemoglobiny u niemowląt z ALL wynosiło $8,9 \pm 3,3$ g/dl i nie różniło się od średniego stężenia hemoglobiny u dzieci starszych ($9,1 \pm 2,8$ g/dl). U 21 niemowląt z ALL i 31 dzieci z ALL powyżej 1 roku życia stężenie hemoglobiny we krwi nie przekraczało 10 g/dl. Średnia liczba płytek krwi w niemowlęcej ALL wynosiła $104 \times 10^9/l$ (wartości w przedziale od $4,3 \times 10^9/l$ do $700 \times 10^9/l$) i nie różniła się od średniej liczby płytek u dzieci starszych, odpowiednio $83,4 \times 10^9/l$ (wartości w przedziale od $3 \times 10^9/l$ do $408 \times 10^9/l$).

Hepatomegalię obserwowano u 33 spośród 36 niemowląt z ALL (92%) i u 40 spośród 53 dzieci z ALL powyżej 1 roku życia (75,5%). Była to różnica nieznacząca statystycznie (tab. 2).

W niemowlęcej ALL znacząco częściej stwierdzano splenomegalię. U 34 spośród 36 (94,5%) niemowląt z ALL stwierdzano powiększenie śledziony w chwili

rozpoznania choroby w porównaniu do 34 dzieci starszych (64%; $p < 0,001$).

Średnie powiększenie wątroby i śledziony było znacząco większe w niemowlęcej ALL w porównaniu do organomegalii stwierdzanej u dzieci starszych. Hepatosplenomegalia u niemowląt wynosiła około 4 cm poniżej łuku żebrowego vs 2 cm w ALL powyżej 1 roku życia ($p < 0,01$). U żadnego z niemowląt z ALL nie stwierdzono obecności guza śródpiersia w odróżnieniu od 7 starszych pacjentów, głównie dzieci z rozpoznaniem białaczki T-komórkowej. Różnica ta osiągnęła znaczącość statystyczną ($p < 0,05$).

Tabela 2. Wybrane parametry kliniczne przy rozpoznaniu białaczki w grupie niemowląt i dzieci powyżej 1 roku życia z ALL.

Parametr	Niemowlęca ALL (n = 36)	ALL powyżej 1 roku życia (n = 53)
Płeć: Chłopcy Dziewczeta	18 (50%) 18 (50%)	35 (66%) 18 (34%)
Immunofenotyp: pro-B-ALL CD10+ BCP-ALL T-ALL	23 (64%)** 11 (30,56%)** 2 (5,56%)**	3 (5,66%) 41 (77,36%) 9 (16,98%)
Zajęcie OUN	11 (31%)**	1 (1,88%)
Hepatomegalia	33 (92%)	40 (75,5%)
Splenomegalia	34 (94,5%)**	34 (64%)
Zajęcie śródpiersia	0**	7 (13,2%)
Limfadenopatia	6 (16,7%)**	31 (58,5%)
Zła odpowiedź na sterydy	12 (35,3%)**	4 (7,5%)
Remisja w dniu 33	29 (83%)**	51 (96,2%)
Wznowa ALL	15 (41,7%)**	5 (9,43%)

**Parametry znacząco różnią się pomiędzy niemowlęcą ALL a ALL u dzieci powyżej 1 roku życia.

W białaczce niemowlęcej znacząco częściej w chwili rozpoznania stwierdzano zajęcie ośrodkowego układu nerwowego. U 11 spośród 36 niemowląt z ALL (31%) stwierdzono obecność komórek blastycznych w płynie mózgowo-rdzeniowym. W przypadku ALL u dzieci starszych stwierdzono zajęcie ośrodkowego układu nerwowego tylko u jednego pacjenta ($p < 0,001$).

Limfadenopatię stwierdzano znacząco częściej u pacjentów z ALL rozpoznaną powyżej 1 roku życia. Powiększenie obwodowych węzłów chłonnych w chwili rozpoznania choroby stwierdzono u 31 pacjentów (58,5%) vs 6 niemowląt z ALL (16,7%; $p < 0,001$).

Jeśli chodzi o zajęcie innych narządów przy rozpoznaniu ALL, nacieczenia skóry obserwowano u 4 niemowląt. U żadnego pacjenta z ALL rozpoznaną powyżej 1 roku życia nie stwierdzono nacieków białaczkowych skóry. Różnica ta nie osiągnęła znaczącości statystycznej. U 4 niemowląt z ALL (11%) i 3 dzieci starszych (5,6%) stwierdzono nacieki w nerkach. U żadnego z niemowląt i u dzieci starszych z ALL nie stwierdzono zajęcia jąder w chwili rozpoznania choroby.

Ponadto w niemowlęcej ALL stwierdzono w pojedynczych przypadkach nacieki w płucach, śliniankach i tkankach miękkich oczodołu.

Na podstawie immunofenotypu u 23 niemowląt rozpoznano pro-B-ALL (64%), co jest znacznie częstsze w porównaniu do dzieci starszych. Brak ekspresji antygenu CD10 stwierdzono u 3 dzieci z ALL powyżej 1 roku życia (5,66%; $p < 0,01$). U starszych dzieci dominowała CD10+ BCP-ALL. U 41 dzieci z ALL (77,36%) vs 11 niemowląt z ALL (30,56%) stwierdzono antygen CD10 na powierzchni blastów ($p < 0,01$). Odsetek T-ALL nie różnił się znamiennej pomiędzy niemowlętami a grupą dzieci z ALL powyżej 1 roku życia (2 pacjentów – 5,56%, w porównaniu do 9 pacjentów – 16,98%).

W większości przypadków niemowlęcej ALL z pełnym wynikiem analizy genetycznej, tj. u 21 spośród 27 niemowląt (77,7%) wykazano obecność rearanżacji genu *MLL*. Translokację t(4;11) z fuzją genów *MLL-AF4* wykazano u 12 pacjentów, co stanowiło 57,1% rearanżacji genu *MLL* w niemowlęcej ALL. U pięciu niemowląt (23,8%) stwierdzono translokację t(11;19) z fuzją genów *MLL-ENL*, natomiast translokację t(9;11) z fuzją genów *MLL-AF9* obserwowano u 2 dzieci (9,5%). U pozostałej dwójki pacjentów wykazano obecność rearanżacji genu *MLL* metodą fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* z rozszczepieniem sygnału, natomiast nie powiodła się identyfikacja genu partnerskiego.

W grupie dzieci starszych z ALL rearanżację genu *MLL* stwierdzono tylko u jednego pacjenta (4,3%) spośród 23 dzieci, u których wykonano badanie fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* ($p < 0,01$). Była to translokacja t(4;11).

Odpowiedź na wstępne leczenie prednizonem różniła się znamiennej pomiędzy grupą niemowląt i dzieci starszych z ALL. Złą odpowiedź na sterydy w 8 dniu leczenia indukującego remisję stwierdzano częściej w niemowlęcej ALL. Spośród 34 niemowląt z ALL 12 (35,3%) charakteryzowało się sterydoopornością w porównaniu do 4 dzieci starszych (7,5%; $p < 0,001$).

Wszyscy pacjenci z ALL rozpoznaną powyżej 1 roku życia, u których udało się przeprowadzić leczenie indukujące remisję (51/53 pacjentów), uzyskali remisję w 33 dniu leczenia. W białaczce niemowlęcej znacznie rzadziej uzyskiwano pełną odpowiedź na zastosowane leczenie. U 29 niemowląt (83%) stwierdzono szpik remisyjny w 33 dniu leczenia ($p < 0,01$). Jedno z niemowląt z ALL zmarło w profazie leczenia z powodu progresji choroby.

W niemowlęcej białaczce znamiennej częściej dochodziło do wystąpienia niekorzystnych zdarzeń, głównie w postaci nawrotu choroby. U 15 niemowląt stwierdzono wznowę ALL (41,7%) w porównaniu do 5 wznów u dzieci starszych (9,43%; $p < 0,001$). Wznowę szpikową rozpoznano u 9 niemowląt, wznowę oponową u 1 dziecka, natomiast zajęcie szpiku kostnego i ośrodkowego układu nerwowego (wznowę szpikowo-oponową) opisywano u 5 niemowląt. W przypadku dzieci starszych rozpoznano 4 wznowy

szpikowe ALL oraz u jednego pacjenta wznowę szpikowo-jądrową.

HSCT przeprowadzono u 5 niemowląt z ALL (14%) i u 5 starszych dzieci (9,4%). Allograftacji szpiku kostnego od dawcy rodzinnego poddano 4 niemowlęta po wznowie choroby. U jednego niemowlęcia z ALL dokonano przeszczepu szpiku kostnego od dawcy niespokrewnionego po osiągnięciu pierwszej remisji klinicznej. Dwoje spośród 5 niemowląt poddanych HSCT żyło w momencie zakończenia obserwacji.

Pięciu pacjentów z ALL rozpoznaną powyżej 1 roku życia poddano przeszczepowi szpiku kostnego od dawcy rodzinnego, 4 dzieci po wznowie choroby, 1 dziecko po uzyskaniu pierwszej remisji klinicznej. Wszyscy pacjenci poddani HSCT żyli w momencie zakończenia obserwacji.

Odsetek zgonów był znamiennej większy w niemowlęcej ALL (41,7%; $p < 0,001$). U 12 spośród 15 niemowląt doszło do zgonu po wznowie choroby, głównie z powodu progresji białaczki. U jednego niemowlęcia zgon nastąpił w fazie indukcji leczenia, a dwoje niemowląt zmarło w pierwszej pełnej remisji klinicznej z powodu powikłań (posocznica, krwotok płucny).

W grupie dzieci z ALL rozpoznaną powyżej 1 roku życia leczenie zakończyło się niepowodzeniem u 3 pacjentów (5,7%). Dwoje dzieci zmarło w trakcie leczenia indukującego remisję. U jednego dziecka zgon nastąpił po wznowie choroby. Bezpośrednią przyczyną wszystkich zgonów były powikłania infekcyjne (posocznica).

W niemowlęcej ALL wskaźnik EFS osiągnął 40%, a całkowite przeżycie wyniosło 44,4%. W ALL powyżej 1 roku życia EFS i OS wyniosły odpowiednio 84,3 i 93,9%. Różnica ta osiągnęła znamiennej statystyczną ($p < 0,001$). W grupie pacjentów z ALL rozpoznaną powyżej 1 roku życia nie stwierdzono znamiennej różnicy w EFS i całkowitym przeżyciu w zależności od płci dziecka.

Również w niemowlęcej ALL nie wykazano istotnych statystycznie różnic w osiągniętym wskaźniku przeżycia wolnego od niekorzystnych zdarzeń w grupie chłopców i dziewcząt. Natomiast wskaźnik całkowitego przeżycia u niemowląt był znamiennej wyższy dla płci męskiej w porównaniu do płci żeńskiej ($p < 0,01$). Zarówno EFS, jak i całkowite przeżycie było wyższe w niemowlęcej ALL rozpoznanej powyżej 6 miesięcy życia. Analiza metodą Kaplana-Meiera nie wykazała jednak istotnych różnic prawdopodobieństwa EFS i OS pomiędzy grupą niemowląt w zależności od wieku przy rozpoznaniu ostrej białaczki.

Wykazano natomiast istotne różnice w osiągniętym EFS i OS w zależności od odpowiedzi pacjentów na wstępne leczenie prednizonem. Prawdopodobieństwo EFS i całkowitego przeżycia osiągnęło znamiennej wyższe wartości w grupie pacjentów z dobrą odpowiedzią na sterydoterapię i wynosiły odpowiednio 50,3 i 52,7% w porównaniu do 20 i 30% dla niemowląt ze sterydooporną ALL ($p < 0,05$).

DYSKUSJA

W Polsce rozpoznaje się od 4 do 6 białaczek niemowlęcych rocznie w porównaniu do 200 nowych zachorowań na ALL u dzieci starszych (1). W naszym badaniu w białaczce niemowlęcej obserwowano równomierny rozkład płci w chwili rozpoznania choroby. Z metaanalizy danych piśmiennictwa wynika jednak, że niemowlęca ALL nieznacznie częściej rozpoznawana jest u płci żeńskiej, stosunek dziewczynek do chłopców przy rozpoznaniu niemowlęcej ALL wynosi 1,14:1 (3). Dla porównania w grupie dzieci starszych ALL częściej rozpoznaje się u chłopców.

Średni wiek przy rozpoznaniu białaczki niemowlęcej wynosi 6 miesięcy. W badanej grupie polskich pacjentów wyniósł 5 miesięcy. Rozkład występowania ALL jest równomierny w poszczególnych kwartałach 1 roku życia (2, 3). Zarówno w grupie polskich dzieci, jak i w INTERFANT'99 obserwowano porównywalny rozkład wiekowy w chwili rozpoznania choroby (6).

Według danych z piśmiennictwa u niemowląt poniżej 6 miesiąca życia przy rozpoznaniu ALL uzyskuje się znamienne gorsze EFS rzędu 8-40% w porównaniu do niemowląt w wieku 6-12 miesięcy (EFS 40-71%) (3). W programie INTERFANT'99 osiągnięty EFS był również odwrotnie proporcjonalny do wieku pacjenta. I tak wartości EFS dla niemowląt w wieku 0-3 miesięcy, 3-6 miesięcy, 6-9 miesięcy, 9-12 miesięcy wyniosły odpowiednio 28,7; 38,8; 52,2 i 6,3% (6). Również w badanej grupie polskiej EFS u niemowląt z ALL rozpoznaną powyżej 6 miesiąca życia wyniósł 48% w porównaniu do 30% dla niemowląt z ALL zdiagnozowaną w pierwszym półroczu.

Wstępna liczba leukocytów przy rozpoznaniu białaczki jest ważnym czynnikiem prognostycznym w ALL (9). Leukocytoza we krwi obwodowej powyżej $50 \times 10^9/l$ jest klasycznym czynnikiem wysokiego ryzyka u starszych dzieci z ALL. Znaczna leukocytoza w ALL powyżej $400 \times 10^9/l$ prowadzi do zespołu leukostazy i może być przyczyną krwawień do OUN i płuc. Białaczka niemowlęca charakteryzuje się znaczną leukocytozą w momencie rozpoznania choroby. W badanej grupie polskich niemowląt średnia wstępna leukocytoza oraz odsetek pacjentów z liczbą leukocytów powyżej 50, 100 i $300 \times 10^9/l$ był istotnie wyższy w niemowlęcej ALL.

Średnia liczba leukocytów u niemowląt z ALL wynosi $93-102 \times 10^9/l$ (3). Metaanaliza danych z piśmiennictwa wykazała, że leukocytozę powyżej $50 \times 10^9/l$ stwierdza się u średnio 63% niemowląt z ALL, natomiast liczbę leukocytów powyżej $100 \times 10^9/l$ i $300 \times 10^9/l$ odpowiednio u 48 i 28% (3). W badaniach INTERFANT'99 w wieloczynnikowej analizie przeżycia leukocytoza powyżej $300 \times 10^9/l$ była znamienym czynnikiem gorszego rokowania (4-letni EFS 26% w porównaniu do 54% dla niemowląt z liczbą leukocytów poniżej $300 \times 10^9/l$) (6). U polskich niemowląt z ALL średnia liczba leukocytów przy rozpoznaniu wyniosła $175 \times 10^9/l$ i była znacznie wyższa w porównaniu do danych z piśmiennictwa. Odsetek pacjentów z leukocytozą powyżej $50 \times 10^9/l$

i powyżej $100 \times 10^9/l$ był porównywalny z danymi z piśmiennictwa i stanowił odpowiednio 64 i 53%. Natomiast odsetek pacjentów ze wstępną leukocytozą powyżej $300 \times 10^9/l$ był nieco niższy (13,8%).

Powiększenie narządów mięszsowych stwierdza się u większości pacjentów z ALL. Rzadko dochodzi do izolowanego zajęcia wątroby, najczęściej stwierdza się jednocześnie hepatosplenomegalię. W niemowlęcej ALL znamienne częściej dochodzi do zajęcia śledziony oraz do znaczniejszego powiększenia wątroby i śledziony, co potwierdzają również wyniki naszych badań.

Zajęcie OUN przy rozpoznaniu białaczki jest niekorzystnym czynnikiem ryzyka zarówno w niemowlęcej, jak i ALL u starszych pacjentów. Pacjenci ze wstępnym zajęciem OUN wymagają intensyfikacji dokałowego podawania leków oraz radioterapii mózgowia po ukończeniu 1 roku życia. Wśród polskich niemowląt obserwowano częstsze zajęcie OUN (31% pacjentów) w porównaniu z ALL u dzieci starszych (2%). Zajęcie OUN rozpoznaje się średnio u 17% niemowląt z ALL (9-50%) (3). W amerykańskim protokole CCG-1953 zajęcie OUN stwierdzono u 16,4% pacjentów (10), a w badaniach INTERFANT'99 u 10,8% (6). Duża częstość zajęcia OUN w grupie polskich niemowląt wraz z wyższymi średnimi wartościami wstępnej leukocytozy może świadczyć o większym zaawansowaniu choroby w momencie rozpoznania ALL.

W niemowlęcej ALL często stwierdza się brak ekspresji antygenu CD10 (pro-B-ALL) (4). Według danych z różnych publikacji pacjenci z CD10- BCP-ALL stanowią około 60% (43-76%) (3), w INTERFANT'99 stanowili 57% (6), a w grupie polskich niemowląt 64%. Niemowlęta z ALL bez ekspresji antygenu CD10 osiągają długoletni EFS rzędu 21-40% w porównaniu do 45-73% dla niemowląt z CD10+ BCP-ALL. U znacznej większości dzieci powyżej 1 roku życia z BCP-ALL stwierdza się ekspresję CD10. Obecność antygenu CD10 jest korzystnym czynnikiem rokowniczym w ALL u dzieci starszych, głównie w BCP-ALL, ale nie ma on niezależnego znaczenia prognostycznego. W protokole INTERFANT'99 również nie wykazano niezależnego znaczenia rokowniczego antygenu CD10, ponieważ brak antygenu CD10 ściśle koreluje z obecnością rearanżacji genu *MLL*. Powyższe informacje znalazły potwierdzenie w badaniach polskich pacjentów.

W 70-80% niemowlęcej ALL i 50% niemowlęcej AML stwierdza się różnorakie aberracje chromosomowe z udziałem genu *MLL* (2, 6). W INTERFANT'99 u 314 (79%) niemowląt stwierdzono rearanżacje genu *MLL*, z czego t(4;11) stanowiła 53%, t(11;19) – 20%, t(9;11) – 11%, a inne translokacje – 8% (6). Podobnie przedstawiała się częstość występowania i rozkład translokacji *MLL* u polskich niemowląt. Translokacje t(4;11), t(11;19) występują głównie u młodszych niemowląt, a translokacje t(9;11) częściej stwierdza się u niemowląt w wieku powyżej 6 miesięcy (6). Rearanżacje genu *MLL* występują znacznie rzadziej w ALL u dzieci powyżej 1 roku życia, w 2-3% białaczek (jedno dziecko z t(4;11) w badanej grupie pacjentów).

Częstość występowania rearanżacji *MLL* różni się w zależności od wieku niemowląt z ALL. Rearanżacje genu *MLL* stwierdza się w chwili rozpoznania choroby u 90% niemowląt poniżej 6 miesiąca życia, w porównaniu do 30-50% u niemowląt w wieku 6-12 miesięcy. W protokołach japońskich MLL96/98 średni wiek pacjentów z *MLL*+ ALL wyniósł 4 miesiące w porównaniu do 9 miesięcy dla grupy *MLL*-ALL (11). Tak więc średni wiek pacjentów z *MLL*+ BCP-ALL przy rozpoznaniu jest znacząco niższy w porównaniu do *MLL*- BCP-ALL. Niemowlęta BCP-ALL z rearanżacją genu *MLVl* charakteryzują się również wyższą wstępną leukocytozą, brakiem ekspresji antygenu CD10, częstszą koekspresją antygenów mieloidalnych w porównaniu do niemowląt z BCP-ALL z genem *MLL* w konfiguracji zarodkowej. W większości *MLL*+ BCP-ALL stwierdza się również ektopową ekspresję białka NG2 (4, 12).

Obecność rearanżacji genu *MLL* wydaje się najważniejszym czynnikiem rokowniczym u niemowląt z ALL (2). Wyniki leczenia są znacznie gorsze w niemowlęcej ALL z rearanżacją genu *MLL* (EFS rzędu 28-40%) w porównaniu do ALL z genem *MLL* w konfiguracji zarodkowej (EFS rzędu 48-96%) (3). Dlatego obecność rearanżacji genu *MLL* jest obecnie jednym z elementów rozdziału do grup ryzyka w niemowlęcej ALL. Japońska grupa badawcza JILSG po raz pierwszy stworzyła odrębne protokoły leczenia dla niemowląt z *MLL*+ ALL i z *MLL* w konfiguracji zarodkowej (11). Szczególnie u pacjentów z *MLL*-ALL osiągnięto bardzo wysoki 5-letni EFS ponad 95% (13). Badania te jednak przeprowadzono na niewielkiej grupie pacjentów (22 niemowlęta z *MLL*-ALL).

W badaniu retrospektywnym przeprowadzonym na grupie 497 dzieci leczonych w Europie, USA i Kanadzie obejmującej ponad 200 niemowląt wykazano, że obecność rearanżacji genu *MLL* u niemowląt z ALL wiąże się z gorszym rokowaniem, niezależnie od typu translokacji do 11q23 (14). W amerykańskim badaniu CCG-1953 osiągnięto gorsze wyniki leczenia niemowlęcej ALL z 3 najczęstszymi translokacjami (5-letni EFS 22-30%) w porównaniu do ALL, w której stwierdzono obecność innych rearanżacji genu *MLL* (5-letni EFS 53%) (10). Wyniki leczenia protokołem INTERFANT'99 nie różniły się dla niemowląt z ALL z translokacjami t(4;11), t(11;19) i t(9;11) (4-letni EFS 33-36%), a ALL z innymi rearanżacjami *MLL* (4-letni EFS 45%). Tak więc rodzaj rearanżacji *MLL* nie wpływał na rokowanie w niemowlęcej ALL.

Dane z piśmiennictwa wskazują, że translokacja t(4;11) jest czynnikiem wysokiego ryzyka niepowodzenia leczenia zarówno u niemowląt, jak i u starszych dzieci (14). Analiza retrospektywna wykazała jednak, że wśród pacjentów z t(4;11) EFS jest znacząco gorszy w grupie niemowląt w porównaniu do dzieci powyżej 1 roku życia (14).

Odpowiedź na wstępne leczenie prednizonem jest ważnym czynnikiem prognostycznym mającym wpływ na wyniki leczenia ALL według protokołów grupy BFM, także w niemowlęcej ALL (7). Pacjenci ze złą odpowiedzią na sterydoterapię kwalifikowani są do grupy wy-

sokiego ryzyka. W badanej grupie u ponad 35% niemowląt stwierdzono w 8 dniu leczenia liczbę blastów we krwi powyżej $1 \times 10^9/l$ w porównaniu do 7,5% pacjentów starszych z ALL, co potwierdza znaczną sterydotoporność białaczki niemowlęcej. Złą odpowiedź na prednizon stwierdzono u 26% niemowląt leczonych protokołami BFM 83, 86 i 90, u 35% pacjentów leczonych przez włoską grupę badawczą AEIOP i u 29% pacjentów leczonych w ramach INTERFANT'99 (6, 7, 15). W protokole INTERFANT'99 niemowlęta z dobrą odpowiedzią na wstępne leczenie prednizonem uzyskały 57% 4-letniego EFS w porównaniu do 30% 4-letniego EFS u pacjentów ze złą odpowiedzią na sterydoterapię (6).

Blisko 95% niemowląt i starszych pacjentów z ALL osiąga remisję w szpiku kostnym po zakończeniu leczenia indukującego (6, 16). Brak remisji w szpiku kostnym wiąże się z przekwalifikowaniem pacjenta do grupy wysokiego ryzyka i wdrożeniem intensywniejszych protokołów leczenia. W naszych badaniach wszystkie starsze dzieci z ALL i 83% niemowląt uzyskało pełną remisję kliniczną w 33 dniu leczenia.

Czteroletni EFS i całkowity okres przeżycia dla 482 niemowląt z ALL leczonych według programu INTERFANT'99 wyniosły odpowiednio 47 i 55% i były to wyniki porównywalne do najlepszych historycznych wyników leczenia uzyskanych w poszczególnych grupach badawczych (6). Dzięki tak dużej liczbie pacjentów udało się wyłonić czynniki prognostyczne w niemowlęcej ALL. Rearanżacja genu *MLL*, liczba leukocytów, wiek przy rozpoznaniu i odpowiedź na prednizon okazały się mieć wartość rokowniczą. Najlepsze wyniki uzyskano u pacjentów z brakiem rearanżacji genu *MLL*, gdzie 4-letnie przeżycie wolne od niekorzystnych zdarzeń wyniosło 74%. Najgorsze wyniki uzyskano u niemowląt z rearanżacją genu *MLL*, w wieku poniżej 6 miesięcy i wstępną leukocytozą powyżej $300 \times 10^9/l$. Czteroletni EFS dla tej grupy osiągnął 20%. Wyniki leczenia niemowlęcej ALL w Polsce protokołem INTERFANT'99 nie różniły się znacząco od wyników osiągniętych w innych krajach (EFS wyniósł 44,7%, a całkowite przeżycie 52,6%).

Pomimo zastosowania intensywnej chemioterapii wznova jest najczęstszym czynnikiem niepowodzenia leczenia niemowlęcej ALL. Dochodzi do niej u 30-50% niemowląt, które osiągnęły całkowitą remisję (17). W niemowlęcej ALL są to wznovy wczesne, głównie w pierwszym roku leczenia, natomiast u starszych dzieci z ALL wznovy zdarzają się głównie po zakończeniu leczenia (18, 19). Blisko u połowy polskich niemowląt doszło do wznovy choroby.

Krokiem do poprawy uzyskiwanych wyników leczenia może być dalsza indywidualizacja leczenia, między innymi poprzez zastosowanie terapii celowanej (20). Przyszłość leczenia mogą stanowić między innymi inhibitory kinazy tyrozynowej FLT3, której nadekspresję stwierdza się w większości *MLL*+ALL. Badania *in vitro* wykazały, że inhibitory FLT3 wykazują aktywność przeciwko komórkom białaczkowym z rearanżacją genu *MLL* oraz z ekspresją FLT3 (21). W nowym protoko-

w innych
użyciach
MLL+ALL
po plusie
wstawiono
spację - czy
błąd jest w
pozostałych
zapisach,
czy w tym?

le Children's Oncology Group inhibitor FLT3 Lestaurinib (CEP-701) będzie zastosowany w leczeniu niemowląt z rearanżacją genu *MLL* (3). Również monitorowanie choroby resztkowej może pomóc w dalszej indywidualizacji leczenia (22). Utrzymujące się wysokie poziomy minimalnej choroby resztkowej przy zakończeniu leczenia indukującego remisję i w trakcie leczenia konsolidującego związane są z gorszymi wynikami leczenia (22). Poprawa wyników leczenia niemowlęcej ALL stanowi nadal wyzwanie dla onkologów dziecięcych na całym świecie.

WNIOSKI

1. Ostłą białaczkę limfoblastyczną u niemowląt cechuje szereg odrębności klinicznych, immunofenotypowych i genetycznych w porównaniu do ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci powyżej 1 roku życia.
2. Charakterystyka kliniczna, immunofenotypowa i genetyczna, jak również przebieg terapii i osiągnięte wyniki leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej u niemowląt w Polsce są w pełni porównywalne do innych krajów Europy i świata.

PIŚMIENNICTWO

1. Kowalczyk JR: Ostła białaczka limfoblastyczna. [W:] Chybicka A, Sawicz-Birkowska K (red.): Onkologia Dziecięca. PZWL, Warszawa 2008; 205-219.
2. Biondi A, Cimino G, Pieters R, Pui CH: Biological and therapeutic aspects of infant leukemia. *Blood* 2000; 96: 24-33.
3. Zweidler-McKay PA, Hilden JM: The ABCs of infant leukemia. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2008; 38: 78-94.
4. Borkhardt A, Wuchter C, Viehmann S et al.: Infant acute lymphoblastic leukemia – combined cytogenetic, immunophenotypical and molecular analysis of 77 cases. *Leukemia* 2002; 16: 1685-1690.
5. Spector LG, Xie Y, Robison LL et al.: Maternal diet and infant leukemia: the DNA topoisomerase II inhibitor hypothesis: a report from the children's oncology group. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 651-655.
6. Pieters R, Schrappe M, De Lorenzo P et al.: A treatment protocol for infants younger than 1 year with acute lymphoblastic leukaemia (Interfant-99): an observational study and a multicentre randomised trial. *Lancet* 2007; 370: 240-250.
7. Dordelmann M, Reiter A, Borkhardt A et al.: Prednisone response is the strongest predictor of treatment outcome in infant acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1999; 94: 1209-1217.
8. Sołta-Jakimczyk D, Olejnik I, Armata J et al.: Wstępne wyniki leczenia niemowląt chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną leczonych programem Dana-Farber Cancer Institute – raport Polskiej Pediatricznej Grupy ds. Leczenia Białaczek i Chłoniaków. *Wiad Lek* 1998; 51 (suppl. 4): 52-58.
9. Pui CH, Robison LL, Look AT: Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 2008; 371: 1030-1043.
10. Hilden JM, Dinndorf PA, Meerbaum SO et al.: Analysis of prognostic factors of acute lymphoblastic leukemia in infants: report on CCG 1953 from the Children's Oncology Group. *Blood* 2006; 108: 441-451.
11. Tomizawa D, Koh K, Sato T et al.: Outcome of risk-based therapy for infant acute lymphoblastic leukemia with or without an *MLL* gene rearrangement, with emphasis on late effects: a final report of two consecutive studies, MLL96 and MLL98, of the Japan Infant Leukemia Study Group. *Leukemia* 2007; 21: 2258-2263.
12. Behm FG, Smith FO, Raimondi SC et al.: Human homologue of the rat chondroitin sulfate proteoglycan, NG2, detected by monoclonal antibody 7.1, identifies childhood acute lymphoblastic leukemias with t(4;11)(q21;q23) or t(11;19)(q23;p13) and *MLL* gene rearrangements. *Blood* 1996; 87: 1134-1139.
13. Nagayama J, Tomizawa D, Koh K et al.: Infants with acute lymphoblastic leukemia and a germline *MLL* gene are highly curable with use of chemotherapy alone: results from the Japan Infant Leukemia Study Group. *Blood* 2006; 107: 4663-4665.
14. Pui CH, Gaynon PS, Boyett JM et al.: Outcome of treatment in childhood acute lymphoblastic leukaemia with rearrangements of the 11q23 chromosomal region. *Lancet* 2002; 359: 1909-1915.
15. Biondi A, Rizzari C, Valsecchi MG et al.: Role of treatment intensification in infants with acute lymphoblastic leukemia: results of two consecutive AIEOP studies. *Haematologica* 2006; 91: 534-537.
16. Pieters R, Carroll W: Biology and treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Clin North Am* 2008; 55: 1-20.
17. Silverman LB: Acute lymphoblastic leukemia in infancy. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 49: 1070-1073.
18. Nguyen K, Devidas M, Cheng SC et al.: Factors influencing survival after relapse from acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group study. *Leukemia* 2008; 22: 2142-2150.
19. Tomizawa D, Koh K, Hirayama M et al.: Outcome of recurrent or refractory acute lymphoblastic leukemia in infants with *MLL* gene rearrangements: A report from the Japan Infant Leukemia Study Group. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 52: 808-813.
20. Stam RW, den Boer ML, Pieters R: Towards targeted therapy for infant acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 2006; 132: 539-551.
21. Stam RW, den Boer ML, Schneider P et al.: Targeting FLT3 in primary *MLL*-gene-rearranged infant acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2005; 106: 2484-2490.
22. Van der Velden VH, Corral L, Valsecchi MG et al.: Prognostic significance of minimal residual disease in infants with acute lymphoblastic leukemia treated within the Interfant-99 protocol. *Leukemia* 2009; 23: 1073-1079.

otrzymano/received:
zaakceptowano/accepted:

Adres/address:
*Tomasz Szczepański
Katedra i Klinika Pediatrii,
Hematologii i Onkologii Dziecięcej SUM
ul. 3 Maja 13-15, 41-800 Zabrze
tel.: +48 (32) 370-43-72
e-mail: szczep57@poczta.onet.pl